

Tetracyclinblutspiegelbestimmungen
bei Nymphensittichen (*Nymphicus hollandicus*)

Burglies Teichmann

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Klinik für Innere Krankheiten der Tiere

Lehrstuhl für Krankheiten des Hausgeflügels, der Zier-und Zoovögel
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig - Maximilians - Universität
München

Vorstand: Prof. Dr. Irmgard Gylstorff

Tetracyclinblutspiegelbestimmungen
bei Nymphensittichen (*Nymphicus hollandicus*)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig - Maximilians - Universität
München

von

Burglies Teichmann
aus Deggendorf

München 1976



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus

Referent: Prof. Dr. I. Gylstorff

Korreferent: Prof. Dr. H. Mahnel

Tag der Promotion: 27. Februar 1976

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung	1
Literatur	3
Material und Methodik	
Versuchsgruppen	17
Herstellung der Pufferlösungen	18
Herstellung der Sporensuspension	19
Herstellung der Standardkurven	20
V Versuchsergebnisse	27
Diskussion	35
Zusammenfassung	39
Literaturverzeichnis	41

EINLEITUNG:

Die Wirkung einer Therapie beruht auf zwei Hauptvoraussetzungen, einmal muß die zu bekämpfende Noxe durch den Wirkstoff beeinflussbar sein und zum anderen muß die benötigte Konzentration des Wirkstoffes am Wirkungsort erreichbar sein. Die Messung der Wirkstoffkonzentration am Wirkort selbst ist vielfach nicht möglich. Dies gilt besonders dann, wenn im Augenblick der Therapie der Verweilort des Erregers nicht genau bekannt ist. Die Bestimmung der Blutkonzentration stellt so ein unvollkommenes Hilfsmittel dar, das insbesondere spezifische Gewebsaffinitäten, molekularbiologische Besonderheiten etc. der betreffenden Substanz nicht ausreichend berücksichtigt. In Bezug auf die Antibiotikatherapie ist aber die Blutspiegelbestimmung ein recht brauchbares Verfahren, um überhaupt einen Anhaltspunkt zu bekommen, in welchem Verdünnungsgrad die Substanz im Blut durch den Organismus kreist. Die gleichzeitige Bestimmung der Empfindlichkeit des betreffenden Krankheitserregers gegen eine äquivalente Konzentration gibt einen Anhaltspunkt, ob die geplante, bzw. durchgeführte Therapie eine Wirkung erwarten läßt.

Es wird heute allgemein anerkannt, daß pharmakodynamische Eigenschaften nicht nur in Abhängigkeit von den Grundstoffen, sondern auch von verschiedenen Präparationen ein und derselben Substanz und je nach Tierart außerordentlich schwanken können. So sind z.B. Blutspiegel nach Verabreichung von Tetracyclinen in der gleichen Dosierung pro kg Körpergewicht (Kgw.) bei Vögeln in der Regel um eine Zehnerpotenz niedriger als bei Säugetieren (zitiert bei HEIN, 1973). Das bedeutet, daß beim Vogel ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel nur mit relativ höheren Dosen, bzw. unter Ausnutzung optimaler Resorptionsverhältnisse zu er-

reichen ist. Innerhalb der Klasse der Aves gibt es zudem häufig artspezifische Besonderheiten, z.B. ist bei Aras und Agaporniden die therapeutische Breite der Tetracycline schmäler als bei anderen Psittaciden. Beim Nymphensittich (NS) erreicht man dagegen mit den üblichen Präparaten und Dosen keine therapeutischen Blutspiegel (WACHENDÖRFER, 1975). Die Tetracyclintherapie hat beim Vogel aber eine besondere Bedeutung für die Bekämpfung und Prophylaxe der Psittacose/Ornithose. Es wurde mir daher die Aufgabe gestellt, die Blutspiegel verschiedener Tetracyclinpräparate bei unterschiedlicher Applikationsweise bei Nymphensittichen zu bestimmen.

LITERATUR:

Als therapeutisch wirksame Blutspiegel für Tetracycline gelten mindestens 1 mcg/ml Serum (WALTER & HEILMEYER, 1969). Dabei soll ein solcher Spiegel über die gesamte Therapiedauer bestehen bleiben, d.h. ein Absinken unter diesen Wert ist zu vermeiden. Für eine erfolgversprechende Psittacosetherapie ist eine Mindestkonzentration von 1 mcg Chlortetracyclin (CTC)/ml Blut notwendig (WACHENDÖRFER, 1970). Derartige Werte sind über Futtermedikation zu erreichen (MEYER, 1962; MEYER et al., 1958; ARNSTEIN et al., 1968; WACHENDÖRFER, 1969; 1970; 1971; 1972; WACHENDÖRFER et al., 1973; LÜTHGEN et al., 1973; WACHENDÖRFER, 1975), manchmal allerdings erst nach einer Gewöhnungsfrist von bis zu 10 Tagen. Auch schwanken die Blutspiegel im Tagesablauf und sind kurz vor der Morgenfütterung am niedrigsten. Von einer Applikation über das Trinkwasser wurde bisher abgesehen, da Psittaciden in unseren Breiten nur wenig und unregelmäßig trinken (WACHENDÖRFER, 1969). Aus diesem Grunde wurden auch die Blutspiegel nicht gemessen.

Für die Futtermedikation bei Psittaciden wurden spezielle Verfahren entwickelt. Nach ARNSTEIN & MEYER (1969) erhalten kleine Psittaciden mit CTC imprägnierte, geschälte Hirse. 1 g Hirse wird mit 0,5 mg CTC ummantelt. Größere Papageien erhalten pro 1 g Weichfutter einen Zusatz von 4,4 mg CTC oder auch entsprechend medikierte Trockenpellets (5 000 ppm CTC).

Für die Quarantänebehandlung frisch importierter Psittaciden werden seit dem 18.6.1975 für Wellensittiche wie bisher 500 ppm CTC kontinuierlich für die Dauer von 30 Tagen, für die übrigen körner- bzw. weichfutteraufnehmenden Sittiche und Papageien 5 000 ppm CTC kontinuierlich für die Dauer von 45 Tagen vorgeschrieben.

Bei nektaraufnehmenden Psittaciden können ARNSTEIN et al. (1969) mit einem Futterzusatz von 0,05 % CTC Blutspiegel von mindestens 1 mcg CTC/ml Blut über die Dauer von 45 Tagen erreichen.

Bei Aufnahme von täglich 0,5 g UIC über das Futter werden bei Tauben Blutspiegel von 1-4 mcg/ml gemessen (ARNSTEIN et al., 1964). Nach den gleichen Autoren haben sich auch Trockenpellets bewährt. Bei einer Konzentration von 0,89 % CTC im Futter werden 2-4 mcg CTC/ml Blut erreicht (ARNSTEIN & MEYER, 1969). Nach WACHENDÖRFER (1975) ist bei der Taube der Behandlung über das Trinkwasser der Vorzug zu geben, da Tauben regelmäßig und viel trinken. Tauben erhalten Aureomycinkonzentrat V in einer Dosierung von etwa 110 mg CTC/kg Kgw. kontinuierlich für eine Behandlungsdauer von 25 Tagen. Kalziumhaltige Futterzusätze, z.B. Grit, sind für die Dauer der Behandlung zu entziehen. HIRSCHBÜCHLER (1955) erreicht einen von ihm als therapeutisch angesehenen Blutspiegel von 0,5 mcg CTC/ml Serum bei Hühnern nach Applikation von 50 mg CTC/kg Kgw. für 10,5 h, nach 100 mg CTC/kg Kgw. für 11,5 h und nach 200 mg CTC/kg Kgw. für 24 h.

BARANCHUK (1966) stellt fest, daß NaCl-Zusatz zu einer deutlichen Potenzierung sowohl von Oxytetracyclin (OTC) als auch von CTC führt. FILSON (1961) wies nach, daß Terephthalsäure die Nierenausscheidung hemmt und daher zu höheren Tetracyclinblutspiegeln führt. Bei legenden Hennen kommt es zu einer deutlicheren Tetracyclinblutspiegelerhöhung als bei nicht legenden. Als Beweis für einen hormonellen Einfluß kann die Erhöhung des Blutspiegels durch Diäthylstilböstrol gelten (FILSON, 1961).

LAI et al. (1973) erreichen bei Küken, die durchschnittlich pro Tag 60,3 mg OTC/kg Kgw. aufnehmen, schon drei h nach Fütterungsbeginn Blut-

spiegelwerte von über 0,5 mcg/ml Blutplasma. Die Maximalblutspiegelwerte (1,02 mcg/ml) werden 6 h nach Applikationsbeginn erreicht. Bei Junghennen, die täglich durchschnittlich 39,7 mg OTC/kg Kgw. aufnehmen, liegen die Blutspiegel meist unter 0,5 mcg OTC/ml.

Während bei Wirtschaftsgeflügel und Tauben die orale Applikation innerhalb weniger Stunden zu therapeutisch wirksamen Blutspiegeln - abhängig von einer genügend hohen Dosis - führt, werden bei Psittaciden häufig erst nach zehn Tagen (MARCUS, 1971) die geforderten Werte erreicht. Außerdem erreicht MARCUS (1971) bei Agaporniden mit medikiertem Futter keine wirksamen Tetracyclinblutspiegel. Nach WACHENDÖRFER (1975) bestehen Probleme bei der Behandlung von Futterspezialisten, z.B. Nymphensittichen, Kakadus, Agaporniden u.a. (s. auch Tab. 1). Zu solchen Futterspezialisten gehören auch seit längerer Zeit in Privathand gehaltene Einzeltiere. Einige Psittacidenarten nehmen das medikierte Futter erst nach 4 oder 5 Tagen auf (WACHENDÖRFER et al., 1973).

Als Nebenwirkungen bei der oralen Tetracyclinapplikation mit dem Futter werden Störungen der Darmflora beschrieben, die tödlich enden können. Außerdem werden Hepatopathien beobachtet (WACHENDÖRFER, 1972), sowie - vor allem bei bereits bestehender Niereninsuffizienz - toxische Überdosierungen oder Nierendekompensationen mit letalem Ausgang auftreten können.

Durch die parenterale Applikation kann theoretisch eine Verkürzung der Arzneimittelanflutungszeit und ein höherer Blutspiegel erreicht werden. Entsprechende Untersuchungen bei Psittaciden stehen weitgehend aus. Es ist auch zu prüfen, ob die von HIRSCHBÜCHLER (1955) bei Hühnern i.m. applizierte ölige OTC-Suspension bei verschiedenen Psittaciden zu einer ähnlichen Langzeitwirkung führt (132-220 h). Für die

Langzeittherapie zur Bekämpfung der Psittacose hätte ein solches Verfahren unter Umständen erhebliche Vorteile, besonders bei Großpapageien. Die Schwierigkeiten der Futterumgewöhnung und die dadurch bedingte schlechte Futteraufnahme fallen weitgehend weg und ein Teil der unerwünschten Tetracyclinwirkung auf die Darmflora kann vermieden werden. Nach WALTER & HEILMEYER (1969) hat die parenterale Applikation der Tetracycline folgende Vorteile:

- " 1. Zuverlässige Resorption und Vermeidung der Verluste (20-50-70% der angegebenen Menge) durch unvollständige Resorption nach oraler Gabe.
2. Erreichung rascher und hoher Serumkonzentration bei nur geringgradigen individuellen Störungen.
3. Weitgehende Vermeidung gastrointestinaler Störungen.
4. Erhebliche Dosisreduzierung (auf etwa 25% der oralen Gabe). "

Außerdem erreicht man nach LAI et al. (1973) in der Junggeflügelaufzucht, daß die, die individuelle Dosierung beeinflussende, stark wechselnde Korrelation zwischen Futteraufnahme und dem Körpergewicht des wachsenden Tieres vermieden wird.

Nachteile der parenteralen Therapie können sein:

1. Bei Nieren- oder Leberinsuffizienz besteht infolge erhöhter Blutkonzentrationen die Gefahr von Intoxikationen.
2. Die von MEYER et al. (1958) beschriebenen, am Applikationsort aufgetretenen Reaktionen, die bis zum sterilen Abszeß mit Flugbehinderung oder Flugunfähigkeit führen können, sind nach den Erfahrungen des hiesigen Institutes von der jeweilig verwendeten Präparation der Tetracycline abhängig. Es gibt Präparate, die lokal reaktionslos vertragen werden.

3. Mindestens im selben Umfang wie die orale Therapie kann die parenterale eine nicht erkannte Organpilzinfektion fördern und zur Generalisation bringen. Dagegen sind Candidainfektionen des Digestionsapparates seltener zu erwarten.

Alle Tetracycline haben ein identisches, breites mikrobielles Wirkungsspektrum (gram +, gram - Bakterien). Eine Spezialindikation dieser Stoffgruppe sind Chlamydien.

Chlortetracyclin (CTC), Oxytetracyclin (OTC), Minocyclin (M) und Doxycyclin (D) haben wie andere Tetracycline ein Naphthacen-Ringsystem und unterscheiden sich nur durch ihre Radikale.

Wirkungsmechanismus (nach WALTER & HEILMEYER, 1969):

Tetracycline wirken in üblichen therapeutischen Konzentrationen bakteriostatisch. Die Wirkung ist bei proliferierenden Keimen zuverlässiger als auf solche im Ruhestadium.

Tetracycline wirken gegen extra- und teilweise auch auf intrazellulär gelagerte Keime. Das Wirkungsoptimum liegt bei pH 6,1 - 6,6. Im alkalischen Bereich verlieren sie rasch an Wirkung.

Die Tetracycline hemmen die Proteinsynthese, sie verhindern die Anlagerung von m-RNS an die Ribosomen und damit die Polysombildung und den Informationsfluß von der DNS zum Ribosom.

Nach MOULDER (1962) interferieren die Tetracycline mit den Enzymsystemen der Chlamydien. Die Vermehrung wird jedoch erst nach längerer Einwirkung der Tetracycline unterdrückt (MEYER, 1962).

Resistenzsteigerungen von Bakterien gegen Tetracycline erfolgen in vitro stufenweise. Nach MEYER (1958) sind Resistenzsteigerungen bei Chlamydien in vivo bis jetzt selten.

Tetracycline werden zu 30-50% im Organismus inaktiviert.

2- und 3-wertige metallische Kationen von Fe, Al, Cu, Mg, Ca, Mn und Ni bilden mit Tetracyclinen bakteriell inaktive Chelatkomplexe (zitiert bei HEIN, 1973). Die Chelatbildung der Tetracycline ist mit Hilfe sogenannter "potenzierender" Stoffe wie Zitronensäure, Glucosaminhydrochlorid, Phosphatkomplexen, Na-Metaphosphat u.a. zu verhindern.

Die akute Toxizität der Tetracycline ist weder für das Wirtschaftsgeflügel, noch für die Ziervogelarten bekannt. Lediglich Angaben für die LD₅₀ mit dem zu nutritivem Einsatz bestimmten OTC-Qac (Arquard-Stearat) liegen vor (zitiert bei HEIN, 1973). Diese beträgt für Hühner 8000 mg/kg Kgw. und für Küken 1500 mg/kg Kgw.

Vertragen werden nach den Erfahrungen des hiesigen Institutes bei Hühnern, Enten, Gänsen, Puten, Tauben und Wellensittichen 200 mg OTC/kg Kgw. Agaporniden und Aras zeigen bei so hohen Dosen bereits toxische Erscheinungen. Bei Agaporniden überwiegen nephrotische Symptome, während bei Aras Regurgitieren, Salivation und Tränenfluß auftritt. In Futtermischungen und im Stoffwechsel können in unterschiedlicher Menge Anhydro-4-Epi-Isomere entstehen, die nephrotoxische Eigenschaften besitzen (zitiert nach HEIN, 1973).

Die aus der Humanmedizin bekannte Tatsache, daß die Niereninsuffizienz zur Vorsicht mahnt, gilt uneingeschränkt auch für Vögel (SPRING & SELENARE, 1974).

Das Minocyclin ist ein halbsynthetisches Tetracyclinderivat (7-Dimethylamino-6-deoxy-6-demethyl-tetracyclin).

Als Hydrochlorid ist es wasserlöslich. Es ist eine gelbe, kristalline Substanz, die lichtempfindlich und hygroskopisch ist.

LD ₅₀ liegt bei der Maus	oral bei	3 100 mg/kg Kgw.
	i.v. bei	140 mg/kg Kgw.
	i.p. bei	310 mg/kg Kgw.

Über die Toxizität bei Vögeln ist nichts bekannt.

Beim Menschen sind noch 36 h nach Absetzen der Therapie therapeutisch wirksame Blutspiegel vorhanden, meßbare Serumkonzentrationen noch nach 96 h. Nach SPRING & SELENARE (1974) wird Minocyclin beim Menschen zu 85 % extrarenal ausgeschieden. Die Gefahr einer Intoxikation bei Niereninsuffizienz ist daher geringer. Die Halbwertszeit beträgt beim Menschen 18 h. Doxycyclin ist ebenfalls ein halbsynthetisches Tetracyclinderivat (α -6-Desoxy-5-hydroxy-tetracyclin). Es wird beim Menschen wie Minocyclin weitgehend extrarenal ausgeschieden und nach Metabolisierung über Galle und Darm eliminiert (DETTLI, 1967). Ebenso wie beim Minocyclin ist die Eliminationsgeschwindigkeit mit einer Halbwertszeit von 20 h beim Doxycyclin viel kleiner als bei anderen Tetracyclinen. Das Dosierungsintervall beträgt beim Menschen 24 h. Das ermöglicht einerseits niedrige Einzeldosen, andererseits die Applikation von nur einer Dosis am Tag (DETTLI, 1967).

Tetracyclinblutspiegelbestimmungen werden üblicherweise mit mikrobiologischen Methoden, z.B. der Blättchendiffusionsmethode oder der Trübungsmessung im Röhrchentest durchgeführt. Aufwendiger, jedoch empfindlicher, ist die Impulsmessung nach radioaktiver Markierung. Die quantitative chemische Analyse ist der mikrobiologischen Messung bezüglich ihrer Empfindlichkeit deutlich unterlegen.

"Bei den Verdünnungstesten wird diejenige kleinste Antibiotika-Konzentration einer Verdünnungsreihe ermittelt, die gerade noch eine vollständige Wachstumshemmung des Testkeims nach einer bestimmten Bebrütungszeit zeigt (z.B. Röhrchentest).

Bei den Diffusionstesten wird diejenige Antibiotica-Menge bestimmt, die nach Hineindiffundieren in ein festes Kulturmedium die aufgeimpften Testkeime nach einer bestimmten Bebrütungszeit in einem bestimmten Umkreis hemmt." (PSCHYREMBEL, 1969).

Bei der Blättchendiffusionsmethode kann auch mit Vollblut gearbeitet werden. Da bei Psittaciden nur kleine Blutmengen zu gewinnen sind, hat der Agardiffusionstest in diesem Fall Vorteile gegenüber der Trübungsmessung, die als empfindlicher gilt (GERLACH, 1967).

Von der Mitte des mit einer bekannten oder unbekannten Tetracyclinmenge getränkten Blättchens wird das Wachstum eines Teststammes (in der Regel *Bacillus cereus* ATTC # 11778) abhängig vom Diffusionsgradienten des Tetracyclins unterbunden. Es entsteht ein Hemmhof. Die Größe des Hemmhofs ist von weiteren Faktoren abhängig.

1. Die Nährmedien müssen ein gutes Wachstum gewährleisten. Nach GERLACH (1967) hat sich der Bacto-Mueller-Hinton-Agar gut bewährt. Der Agar darf keine tetracyclinbindenden Substanzen enthalten. Nach ERICSSON (1971) sind die Tetracyclin-Hemmhöfe bei Verwendung des "Trypticase soy agar" bedeutend kleiner als bei anderen üblicherweise verwendeten Agarmedien, inclusive dem Mueller-Hinton-Agar. Dies beruht auf Inaktivierung der Tetracycline durch Chelatbildung mit freien Kationen. Durch Zugabe von Phosphaten, Oxalaten und Citraten kann dieser Effekt aufgehoben werden.

Für die Tetracyclinbestimmung spielt auch der pH-Gehalt des Agars eine besondere Rolle, da Tetracycline ein Wirkungsoptimum bei pH 6,1-6,6 haben und im alkalischen Bereich schnell an Wirkung verlieren (WALTER & HEILMEYER, 1969).

Die Agardicke ist von untergeordneter Bedeutung (GERLACH, 1967). Nach ERICSSON (1964) unterscheidet sich selbst die Hemmhofgröße einer dreidimensionalen Diffusion kaum von der einer zweidimensionalen. Nach GEZELIUS & SHERRIS ändern sich die Tetracyclin-Hemmhöfe bei einer Agartiefe zwischen 2 und 8 mm nicht.

2. Die Einseedichte der Bakterienkultur hat einen großen Einfluß auf die Hemmhofgröße. Ideal ist eine Koloniedichte, bei der gerade noch keine Konfluktation auftritt. Bei höherer Kolonienzahl muß damit gerechnet werden, daß die Antibiotica-Moleküle die Oberfläche der Bakterien nicht mehr ausreichend besetzen. Dadurch können sich Keime, die nur ungenügend oberflächenblockiert sind, ungehemmt vermehren, obwohl die Antibiotica-Konzentration an sich noch wirksam wäre (ERICSSON, 1964).
BARRY & SHERRIS (1964) haben diese Hypothese bewiesen, indem sie bei Verwendung von gleichem Medium und gleicher Antibiotica-Verdünnung bei wechselnder Bakterieneinsaat starke Hemmhofschwankungen erreichen.
3. Versuche durch Vordiffusion einen Ausgleich für unterschiedliche Diffusionsgeschwindigkeiten verschiedener Antibiotica zu schaffen sind umstritten, und werden von PETERSDORF & FLORDE (1963) als ohne Einfluß auf die endgültige Hemmhofgröße bezeichnet. Nach ERICSSON (1964) kann der Konzentrationsgradient des Antibioticums in den Agar durch Vordiffusion stabilisiert werden, das Antibioticum kann eine bestimmte Zeit diffundieren, bevor der Keim wächst.
4. Die Bebrütungszeit soll 16 - 20 h nicht überschreiten (abhängig von der Keimart), bei längerer Zeit können die Bakterien in den Hemmhof einwachsen (ERICSSON, 1971).

5. Die Testblättchen haben einen Einfluß auf die Abgabegeschwindigkeit der Testsubstanz. Es muß daher ein besonders reines Papier von annähernd gleicher Dicke und gleichem Durchmesser benutzt werden (ERICSSON, 1971).

In der Literatur gibt es eine Fülle von methodischen Angaben. Die Methodik von WACHENDÖRFER (1970) ist bei Verwendung von Vollblut für Psittaciden ausgearbeitet und weitgehend standardisiert worden. Sie bot sich deshalb als Methode der Wahl für die vorliegende Arbeit an.

Tab. 1 WACHENDÖRFER, et al. (1973)

Übersicht : Einsatz des Medizinalfutters B in pelletierter Form bei Angehörigen der Ordnung Psittaciformes (Familie Papageien = Psittacidae)

Unterfamilie	Gattung	Spezies	Zahl	Aufnahme		proble- matisch	Durchschnittliche CTC- Blutspiegel in mcg ml	
				ja	nein		> 1,0	< 1,0
Echte Papageien (Psittacinae)	Agapornis (Unzertrennliche)	Bergpapagei (Agapornis Tarenta)	23	x			x	
		Rosenköpfchen (Agapornis roseicollis)	247	x			x	
		Schwarzköpfchen (Agapornis personata)						
	Amazonas (Amazonen)	Fischers Unzertrennliche (Agapornis fischeri)	200	x			x	
		Blaustirn-amazone (Amazona aestiva)	120	x			x	
		Mönchsittich (Myiopsitta monachus)	100	x			x	
	Nandayus (Nandaysittiche)	Nandaysittich (Nandayus nanday)	69	x				x

→

Tab. 1 WACHENDÖRFER, et al. (1973)

Ü b e r s i c h t : Einsatz des Medizinalfutters B in pelletierter Form bei Angehörigen der Ordnung Psittaciformes (Familie Papageien = Psittacidae)

Unter- fami- lie	Gattung	Spezies	Zahl	Aufnah- me		proble- matisch	Durchschnitt- liche CTC- Blutspiegel	
				ja	nein		in mcg ml	1,0 1,
	Pionus (RotsteiB- papageien)	Maximi- lians- Lang- flügel- Papagei (Pionus maximili- ani)	10	x				x
	Platy- cercus (Platt- schweif- sittiche)	Spring- sittich (Cyanoram- phus auri- ceps)	7	x			x	
		Rosella (Platycercus eximius)	2	x			x	
		Stanley- Sittich (Platycer- cus ictero- tis)	1	x			x	
		Nymphen- sittich (Nymphicus)	4		x			x
	Poice- phalus (Langflü- gelpapa- geien)	Mähren- kopfpa- pageien (Poicepha- lus sene- galus)	200	x			x	
		Kongopa- pagei (Poicepha- lus guliel- mi)	10	x			x	

→

Tab. 1 WACHENDÖRFER, et al (1973)

Ü b e r s i c h t : Einsatz des Medizinalfutters B in pelletierter Form bei Angehörigen der Ordnung Psittaciformes (Familie Papageien = Psittacidae)

Unter- fami- lie	Gattung	Spezies	Zahl	Aufnah- me			Durchschnitt- liche CTC- Blutspiegel in mcg ml	
				ja	nein	proble- matisch	>1,0	<1,0
		Meyers- Goldbug- papagei (Poicepha- lus meyeri)	5	x			x	
	Psitta- cus (Graupapa- geien)	Graupapagei (Psittacus erithacus)	390	x			x ¹	
	Psitta- cula (Edelsit- tiche)	Alexander- sittich (Psittacula eupatria)	90	x			x	
		Halsband- sittich (Psittacula krameri)	170	x			x	
		Bart- sittich (Psittacula alexandri)	75	x			x	
		Pflaumen- kopfsit- tich (Psittacula cyanocephala)	179	x			x	
		Finsch- Edelsit- tich (Palaeornis finschi)	35	x			x	
		Malabar- Sittich (Psittacula columboides)	15	x			x	

→

Tab. 1 WACHENDÖRFER, et al. (1973)

Ü b e r s i c h t : Einsatz des Medizinalfutters B in pelletierter Form bei Angehörigen der Ordnung Psittaciformes (Familie Papageien = Psittacidae)

Unter- fami- lie	Gattung	Spezies	Zahl	Aufnah- me		proble- matisch	Durchschnitt- liche CTC- Blutspiegel in mcg ml	
				ja	nein		>1,0	<1,0
	Lorius (Edelpapa- geien)	Edelpa- pagei (Lorius roratus)	10		x			3 -
	Loriculus (Fledermaus- papagei)	Fühlings papagei (Loriculus vernalis)	10		x			3 -
Kakadus (Cacato- einae)		Orangehau- benkakadu (Cacatoa sulphurea s. citrinocristata)	66			x	x ¹	
		Molukken- Kakadu (Cacatoa mo- luccensis)	10			x	x	
Loris (Lorinae)		Schmucklori (Trichoglossus ornatus)	4			x		3 -

Gesamt: 2052

Anmerkung: 1: nicht regelmäßig, 2: nicht nachweisbar, 3: nicht überprüft

Tid. 17. 2

VERSUCHSGRUPPEN:

Ver- such	Tiere	Präparat	Dosierung	Applikation	Blutentnahme (nach Thera- piebeginn)
1	22 NS	OTC	100 mg/kg Kgw.	i.m. 3 x im Abstand von 24 h	n. 4, 12, 28, 36, 48, 60, 72 und 84 h.
2	22 NS	OTC	100 mg/kg Kgw.	i.m. 3 x im Abstand von 24 h	n. 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 96 h.
3	22 NS	OTC	150 mg/kg Kgw.	i.m. 3 x im Abstand von 48 h	n. 4, 12, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120 und 144 h.
4	4 Am- zonen	OTC	100 mg/kg Kgw.	i.m. 1 x	n. 12 h.
5	16 NS	OTC-Susp.	100 mg/kg Kgw.	s.c. 1 x	n. 24, 48, 72 und 96 h.
6	16 NS	OTC-Susp.	150 mg/kg Kgw.	s.c. 1 x	n. 24, 48, 72 und 96 h.
7	16 NS	Avicour + OTC-Susp.	48 h Avicour ad libitum, dann 150mg OTC/kg Kgw.	Avicour oral OTC s.c. 1 x	n. 24, 48, 72 und 96 h.
8	16 NS	OTC + OTC-Susp.	100 mg/kg OTC, 24 h danach 150 mg/kg Kgw. OTC	OTC i.m. 1 x OTC s.c. 1 x	n. 24, 48, 72 und 96 h.
9	12 NS	D	100 mg/kg Kgw.	i.m. 1 x	n. 12, 24 und 36 h.
10	22 NS	D	100 mg/kg Kgw.	i.m. 1 x	n. 48, 72, 96, 120 und 144 h.
11	12 NS	N	100 mg/kg Kgw.	i.m. 1 x	n. 12, 24 und 36 h.
12	12 NS	M	100 mg/kg Kgw.	i.m. 1 x	n. 24 und 48 h.
13	4 NS	M	75 mg/kg Kgw.	i.m. 1 x	n. 24 und 48 h.
14	13 NS	M	100 mg/kg Kgw.	i.m. 1 x	n. 48, 72, 96, 120 und 144 h.
15	22 NS	Avicour (OTC)	ad libitum	oral, 45 Tage lang	alle zwei Tage

MATERIAL UND METHODIK:

Versuchsplan:

Es wurde eine Standardkurve zur quantitativen Blutspiegelbestimmung für Oxytetracyclin (OTC), Chlortetracyclin (CTC), Minocyclin (M) und Doxycyclin (D) aufgestellt. Die Blutspiegel nach diversen therapeutischen Applikationen (s. Tabelle 2) wurden gemessen und statistisch ausgewertet.

Es wurden 88 Nymphensittiche aus einem einheitlichen Importbestand aus Prag, größtenteils Jungtiere, die noch nicht voll ausgefärbt waren, verwendet. Die Nymphensittiche waren mit Psittacose natürlich infiziert. Sie wurden in Gruppenkäfigen zu je 22 Stück gehalten. Außerdem wurden 4 Blaustirnamazonen (*Amazona versicolor*), über deren Herkunft keine Einzelheiten bekannt sind, benutzt. Die Tiere wurden mit handelsüblichem Futter ad libitum gefüttert, dem Wasser wurde 2 - 3 mal wöchentlich Euravit^R (TAD) zugesetzt.

Zur Blutspiegelbestimmung wurde der Agardiffusionstest in Form des Papierblättchentests nach der Beschreibung von WACHENDÖRFER (1970) mit geringen Modifikationen (Na-phosphat-Puffer; Testagar) verwendet.

Herstellung der Pufferlösungen:

Phosphatpuffer I

Zu 1000 ml einer ca 0,1 molaren Mononatriumphosphatlösung wurden 1 g Ammoniumoxalat $[(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4 + \text{H}_2\text{O}]$ als Antikoagulans gegeben. Die Lösung wurde auf pH 4,5 eingestellt und 30 min gekocht.

Phosphatpuffer II

Eine ca 0,1 molare Lösung von Dinatriumphosphat wurde auf pH 7,4 eingestellt und ebenfalls 30 min bei 100°C erhitzt. In jeweils 28,6 ml dieser Lösung wurde 1 g Rinderalbumin (Fa.Serva) gelöst und nochmals auf pH 7,4 eingestellt. Nach Sterilfiltration (Seitz EKS II) wurde die Lösung in kleinen Portionen (ca 7,5 ml) abgefüllt und bei -25°C bis zur Verwendung gelagert.

Herstellung der Sporensuspension:

Der als Testkeim dienende *Bacillus cereus* (ATCC 11778) wurde auf 5 Schrägagarröhrchen (Difco Nutrient-Agar) vermehrt, die Keime anschließend abgeschwemmt (mit NaCl 0.85 %) und auf einer ungefähr 300 ml Nähragar fassenden Kolle-Schale eine Woche bei 37°C bebrütet. Die dicht bewachsene Oberfläche der Kolle-Schale wurde mit 30 ml sterilem Aqua dest. abgeschwemmt und zum Abtöten der vegetativen Formen im Wasserbad 30 min lang auf 62°C erhitzt. Nach dreimaligem Waschen wurde der Keimgehalt des Sedimentes titriert (Difco Heart-Infusion Broth) und auf eine Keimzahl von ca 10^{10} Sporen/ml eingestellt. Die Sporensuspension wurde nun in 1 ml Portionen abgefüllt und im Kühlschrank aufbewahrt. 0,5 ml der Sporensuspension wurden 200 ml Agar zugemischt. Zur Agarbereitung wurde eine Mischung von 1,5 g Difco-Agar und 1,5 g Mueller-Hinton-Agar in 200 ml Aqua dest. durch Erhitzen völlig aufgelöst. Nach Einstellen auf pH 5,7 wurde der Agar sterilisiert. Nach Abkühlen auf unter 60°C erfolgte die Zugabe der Sporen und sofortiges Ausgießen des Agars in Plastikpetrischalen (90 mm), pro Schale 4 ml. Bis zur Verwendung am gleichen Tag wurden die Platten im Kühlschrank aufbewahrt.

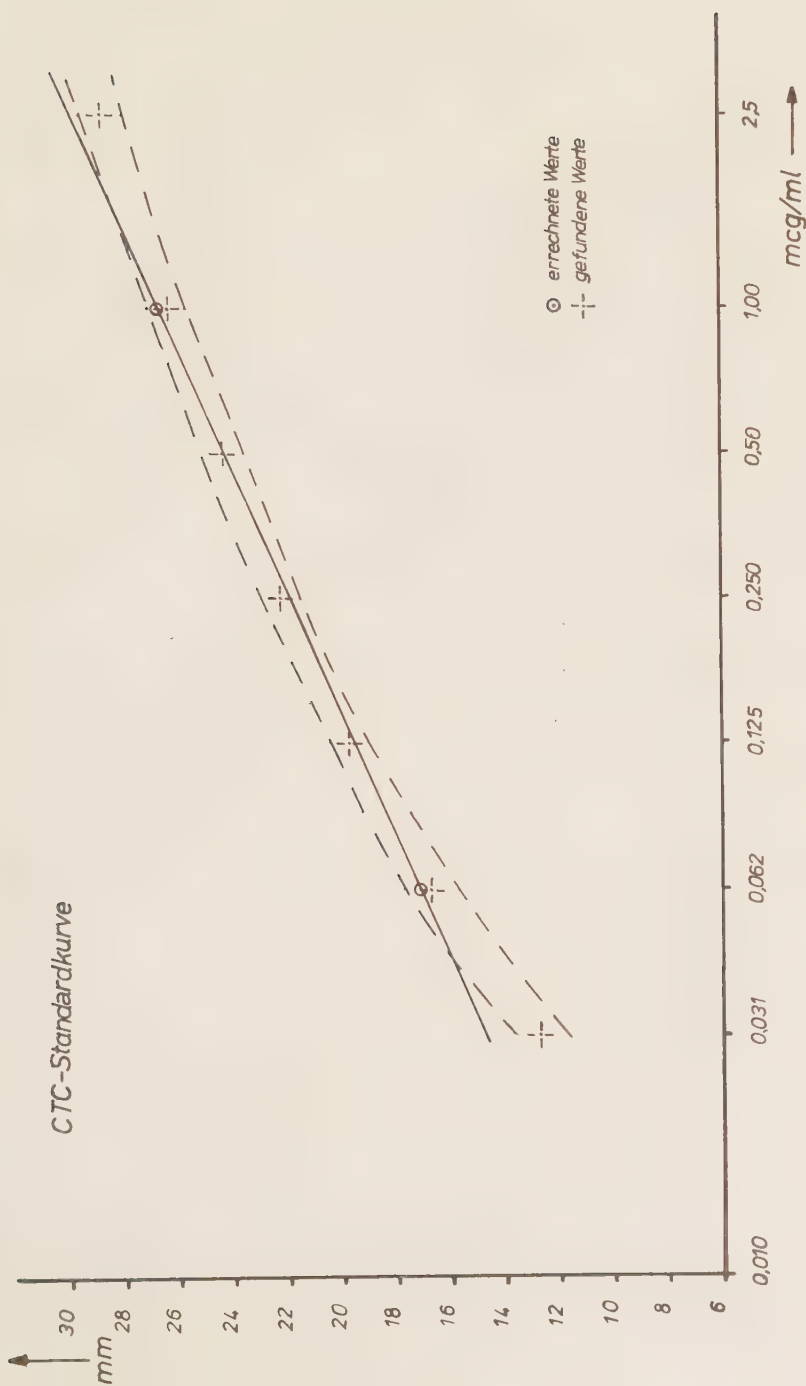
Herstellung der Standardkurve:

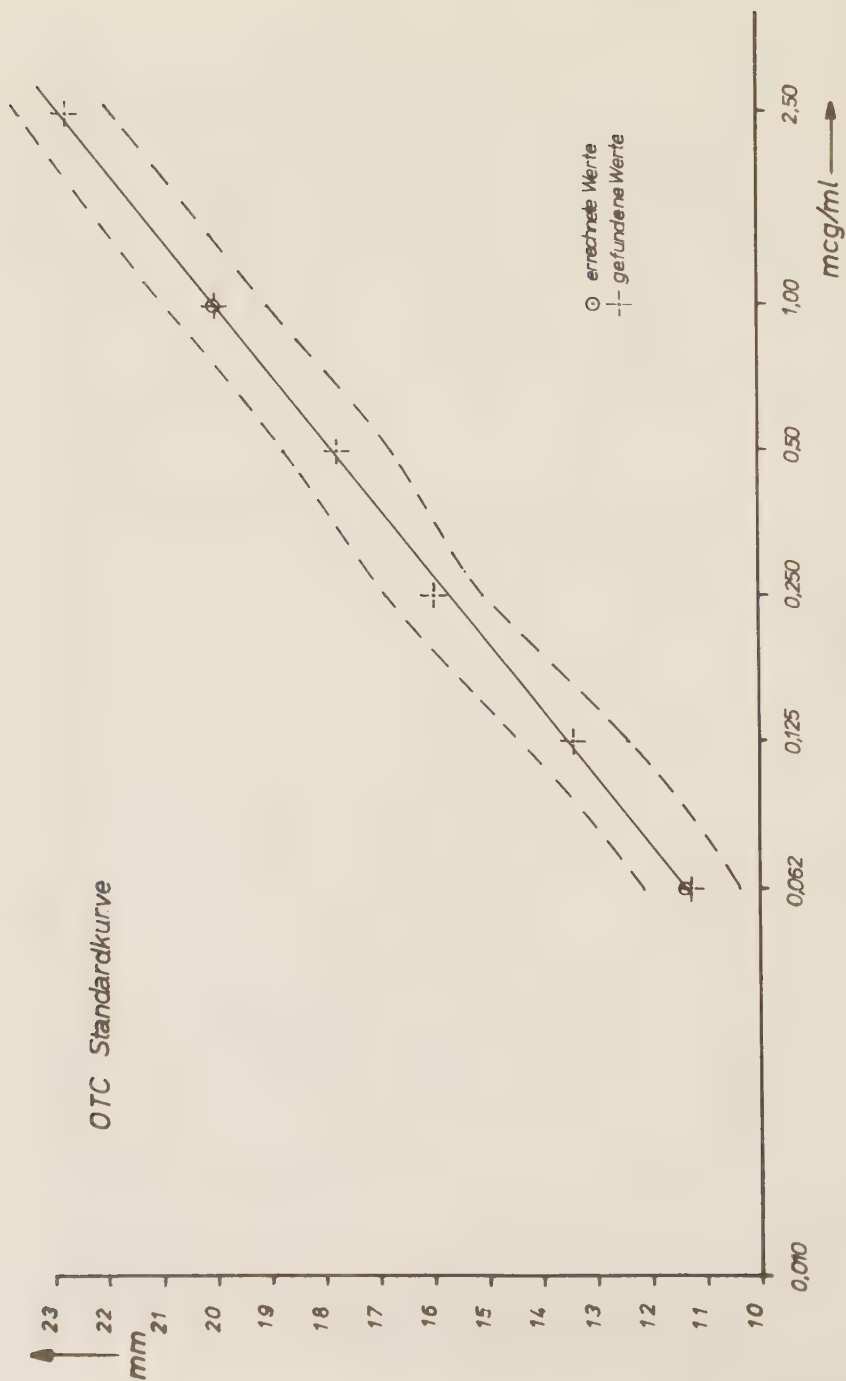
20 mg CTC (OTC) wurden in 200 ml sterilem Aqua dest. gelöst und in 2 ml Portionen bei -25°C aufbewahrt. Von dieser Ausgangsverdünnung (100 mcg/ml) ließen sich 2,5 / 1,0 / 0,5 / 0,25 / 0,125 / 0,062 und 0,031 mcg / ml durch einfache Verdünnungsschritte herstellen.

Für M^3 und D^4 wurden, wegen der anderen Steigung der Standardkurve, Verdünnungen von 0,375 / 0,5 / 0,625 / 0,75 / 0,875 und 1 mcg/ml hergestellt.

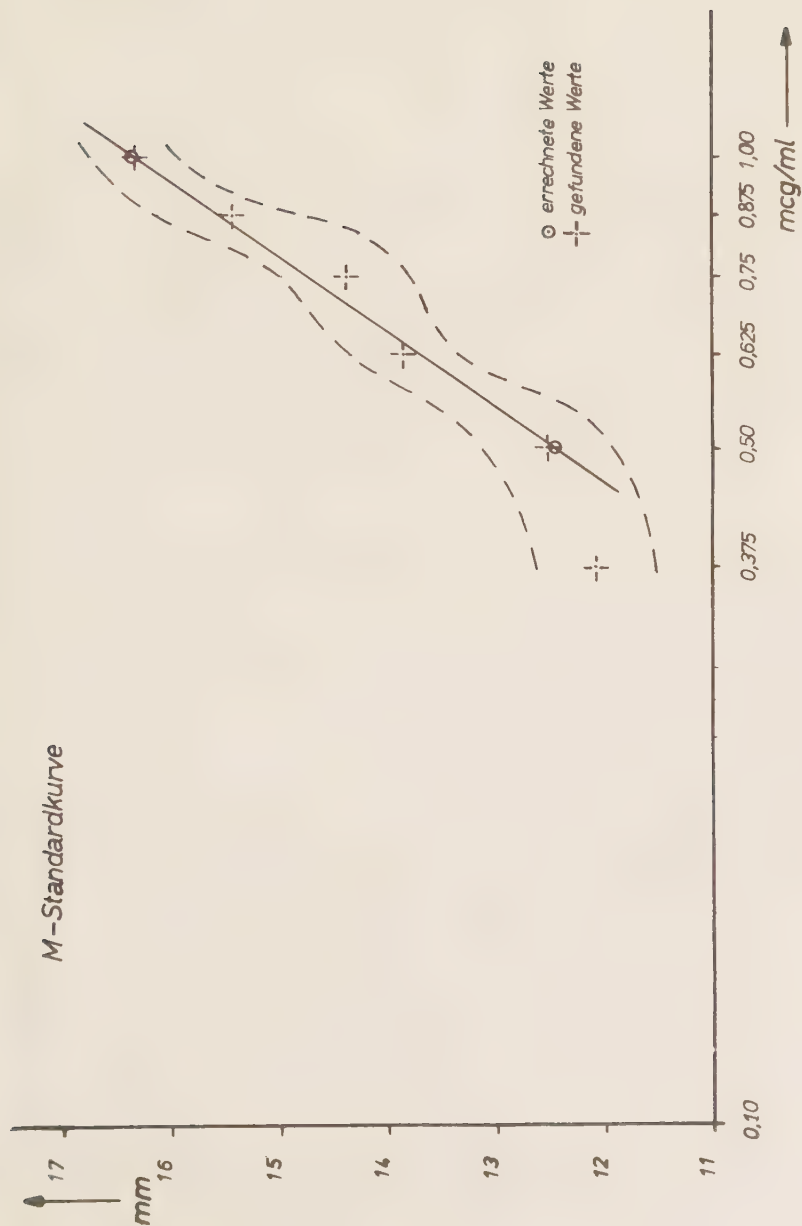
Um die gleichen Verdünnungsverhältnisse wie bei den Blutproben zu erhalten, wurden die einzelnen Verdünnungsstufen vor dem Aufbringen auf die Papierblättchen im Verhältnis 1:3 verdünnt. Dazu wurde der Phosphatpuffer I mit dem Albumin-Phosphatpuffer II im Verhältnis 1:2 gemischt. Je 2 ml des Puffergemisches kamen mit 1 ml Tetracyclin-Verdünnung in ein Röhrchen. Jeweils drei Blättchen (Schleicher & Schüll Nr. 2668, 6 mm $\varnothing$) wurden mit der entsprechenden Mischung getränkt, kurz auf steriles Fließpapier gelegt, um überschüssige Flüssigkeit aufzusaugen, und auf die beschriebenen Agarplatten aufgebracht. Nach 3 - 4 stündiger Vordiffusion im Kühlschrank wurden die Platten 18 h bei 37°C bebrütet und anschließend ausgewertet. Die entstandenen Hemmhöfe wurden mit einer Schublehre gemessen, die Mittelwerte sowie deren Standardabweichungen vom Rechenprogramm (Diehl 10 500) errechnet und auf halblogarithmischem Papier (Schleicher & Schüll, Nr. 373 1/2 A 4 P) aufgetragen. Durch die Verbindungslinien der gemessenen Durchschnittswerte entstanden die Standardkurven. Zusätzlich wurde in Anlehnung an WACHENDÜRFER (1970) die Steigung der Geraden errechnet.

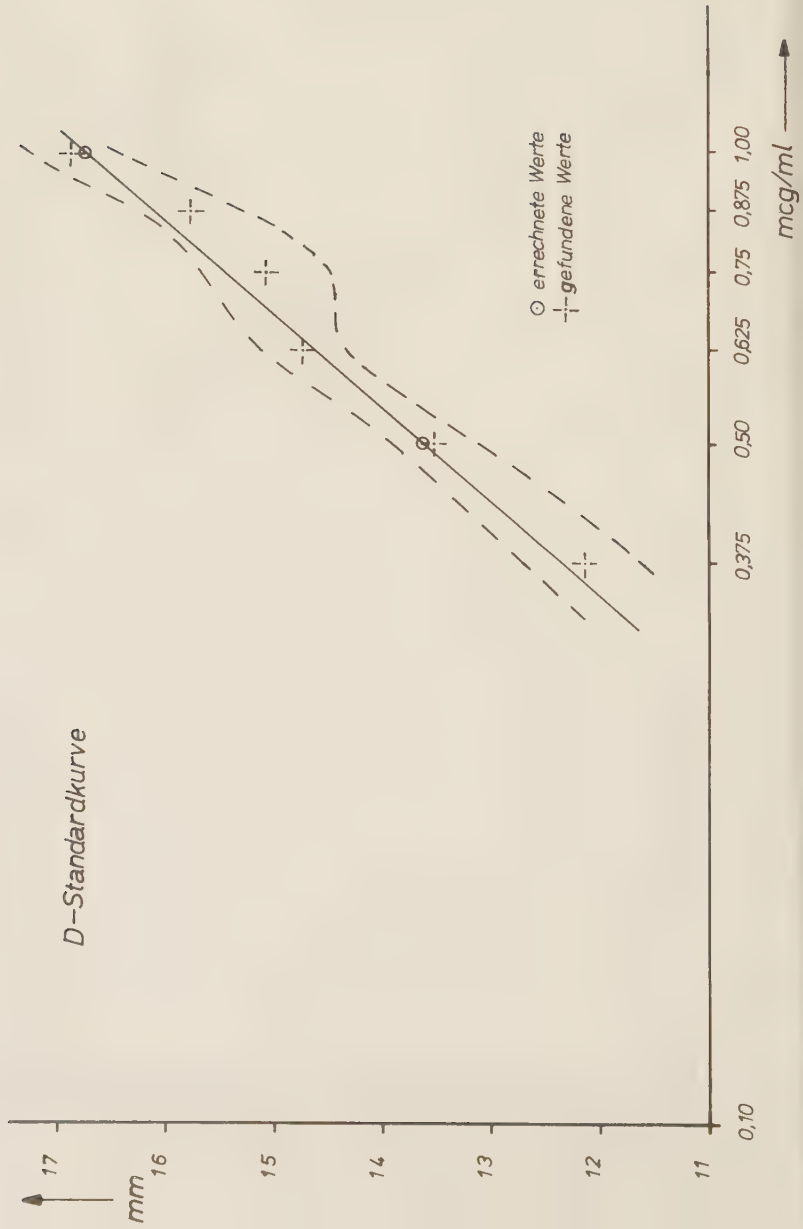
- 1 Standard Aureomycin Fa Cyanamid Lederle
- 2 Standard Terramycin Fa Pfizer
- 3 M-Standard Fa Cyanamid Led.
- 4 D-Standard Fa Pfizer





M-Standardkurve





Die Verdünnungen, z.B. 1,0; 0,5; 0,25; 0,125 und 0,062 mcg CTC/ml, werden mit a, b, c, d und e bezeichnet.

Für den höchsten Wert gilt dann:

$$H = \frac{3a + 2b + c - e}{5}$$

Für den niedrigsten Wert:

$$L = \frac{3e + 2d + c - a}{5}$$

Beide Punkte (H und L) wurden durch eine Gerade auf halblogarithmischem Papier verbunden. Die gemessenen Punkte dürfen von dieser Geraden nur unwesentlich abweichen. Alle Standardkurven wurden bis zu 10 mal unabhängig angesetzt und aus allen Werten die Mittelwerte und deren Standardabweichung berechnet.

Blutproben:

Es wurde in Anlehnung an WACHENDÖRFER (1970) mit Vollblut gearbeitet. Ca 0,5 ml wurden mittels einer Kanüle (Nr. 12) und einer 1 ml Spritze aus der Vena cutanea ulnaris entnommen. Die Versuchstiere mußten dazu von einer Hilfsperson gehalten werden. Das Blut wurde sofort im Verhältnis 1:3 mit dem Phosphatpuffer I vermischt und bis zur Verwendung eingefroren. Die Blutproben wurden zunächst im Kühlschrank und dann bei Zimmertemperatur aufgetaut. Die Tränkung der Blättchen und die weitere Behandlung erfolgte wie bei den Standardtesten. Jede Probe wurde dreimal angesetzt, daraus der Mittelwert errechnet und dieser aus der Standardkurve in den entsprechenden Blutspiegelwert in mcg/ml umgerechnet. Für jede Versuchsgruppe errechnete der Tischkomputer den Mittelwert und die Standardabweichung.

Die Blutproben der mit D oder M behandelten Tiere mußten mit Phos-

phatpuffer I weiter im Verhältnis 1:5, 1:10, 1:20 oder 1:30 verdünnt werden, damit die Werte auf den entsprechenden Standardkurven abgelesen werden konnten.

VERSUCHSERGEBNISSE:

Versuch 1

Bei den 22 Nymphensittichen, die mit Terramycin in einer Dosierung von 100 mg/kg Kgw., dreimal im Abstand von 24 h gespritzt wurden, ergaben sich folgende Blutspiegel:

Tabelle 3

h p. appl.	12	24	36 (a)	48	60 (b)	72
$\bar{x}$ =	1,78	0,53	1,29	0,59	2,03	0,20
$s = \pm$	0,48	0,25	0,38	0,31	0,57	0,09

$\bar{x}$ = Mittelwert in mcg OTC/ml Blut

s = Standardabweichung

a = 12 h nach 2. Applikation

gilt für Tab. 3-5

b = 12 h nach 3. Applikation

Bei Versuch 1 wurden therapeutisch wirksame Blutspiegel nur für jeweils 12 h nach Applikation erreicht.

Versuch 2

22 Nymphensittiche wurden mit Terramycin dreimal im Abstand von 24 h in einer Dosierung von 150 mg/kg Kgw. gespritzt.

Tabelle 4

h p. appl.	4	12	28 (c)	36	48	60 (b)	72	84	96
$\bar{x}$ =	>2,5	2,19	>2,5	>2,5	0,87	>2,5	1,50	nicht	
$s = \pm$		0,51			0,18		0,67	ables-	neg.

c = 4 h nach 2. Applikation

Bei Versuch 2 wurden therapeutisch wirksame Blutspiegel über 12 h und in einem Fall auch über 24 h erreicht.

Versuch 3

22 Nymphensittiche wurden mit Terramycin dreimal im Abstand von 48 h in einer Dosierung von 150 mg/kg Kgw. gespritzt.

Tabelle 5

h p. appl.	4	12	36	48	60 (a)	72
$\bar{x} =$		2,15	nicht ables- bar	nicht ables bar	2,31	1,09
$s = \sqrt{\quad}$	2,5	0,81			0,48	0,98

h p. appl.	84	96	108 (b)	120	144
$\bar{x} =$	0,96	nicht ables- bar	1,93	0,54	
$s = \sqrt{\quad}$	0,41		0,62	0,35	neg.

Versuch 3 ergab in keinem Fall für länger als 36 h therapeutisch wirksame Blutspiegel. Die Standardabweichungen sind höher als in Versuch 1 und 2, was auf besondere individuelle Reaktionsweisen während der 48 h Intervalle hindeutet.

Versuch 4

4 Amazonen wurden mit Terramycin 1 x in einer Dosierung von 100 mg/kg Kgw. gespritzt. Eine Blutentnahme nach 12 h ergab Blutspiegelwerte, die deutlich über 2,5 mcg OTC/ml Blut lagen.

Versuch 5 - 8 wurde mit einer öligen Aureomycin-Suspension durchgeführt. Dieses Aureomycindepot wurde 1 x s.c. am Hals appliziert. Örtliche Reaktionen, die nach ca 10 Tagen ausgeheilt waren, traten bei allen Nymphensittichen auf.

Versuch 5

16 Nymphensittiche wurden mit 100 mg/kg Kgw. behandelt.

Tabelle 6

h p. appl.	24	48	72	96
$\bar{x}$ =	0,08	nicht ables- bar	nicht ables- bar	nicht ables- bar
$s = \pm$	0,01			

$\bar{x}$ = Mittelwert in mcg CTC/ml Blut

s = Standardabweichung

gilt für Tab. 5 - 8

Versuch 5 ergab zwar meßbare Hemmhöfe über 96 h, jedoch lagen die Werte mit Ausnahme der 24 h Werte nicht mehr im geraden Teil der Standardkurve. Aber auch der 24 h Wert lag weit unter dem Mindestblutspiegel von 1 mcg/ml Blut.

Versuch 6

15 Nymphensittichen wurde die Aureomycin-Suspension 1 x in einer Dosierung von 150 mg/kg Kgw. appliziert.

Tabelle 7

h p. appl.	24	48	72	96
$\bar{x}$ =	0,07	0,07	0,06	nicht ables- bar
$s = \pm$	0,01	0,01	0,02	

Die Erhöhung der Dosis auf 150 mg CTC/kg Kgw. brachte keine Erhöhung der Blutspiegelwerte.

Versuch 7

15 Nymphensittiche erhielten 6 Tage lang Avicur (500 ppm CTC) ad libitum. Am dritten Tag wurden sie mit 150 mg/kg Kgw. der Aureomycin-Suspension gespritzt. Avicur wurde weiter bis zur letzten Blutentnahme ad libitum gefüttert.

Tabelle 8

h p. appl.	24	48	72	96
$\bar{x} =$	0,17	0,18	0,14	0,13
$s = \bar{f}$	0,01	0,03	0,01	0,04

Die Kombination von CTC-Suspension mit Avicur resultierte zwar in einer Erhöhung der Blutspiegel. Diese betrugen jedoch nur maximal 0,18 mcg CTC/ml.

Versuch 8

15 Nymphensittiche wurden mit Terramycin in einer Dosierung von 100 mg/kg Kgw. gespritzt. 24 h später wurde ihnen 150 mg CTC-Depot/kg Kgw. appliziert.

Tabelle 9

h p. appl.	24	48	72	96
$\bar{x} =$	0,09	0,09	0,08	0,07
$s = \bar{f}$	0,04	0,02	0,02	0,02

Die Kombination der beiden Tetracycline verbesserte den Gesamtblutspiegel nur unwesentlich. Auffällig war im Versuch 5 - 8 die niedrige Standardabweichung, die darauf hinweist, daß die Vögel nur eine bestimmte CTC-Menge aus dem Depot in der Zeiteinheit entnehmen.

Versuch 9

12 Nymphensittiche wurden mit Doxycyclin in einer Dosierung von 100 mg/kg Kgw., mit folgenden Ergebnissen, gespritzt.

Tabelle 10

h p. appl.	12	24	36
$\bar{x} =$	11,85	8,93	8,60
$s = \bar{s}$	3,66	0,92	1,78

$\bar{x}$ = Mittelwert in mcg D/ml Blut

s = Standardabweichung

gilt f. Tab. 9 - 10

Sämtliche Werte lagen weit über dem als therapeutisch angesehenen Blutspiegel von 1 mcg/ml.

Versuch 10

22 Nymphensittiche wurden mit 100 mg D/kg Kgw. behandelt. Ausgehend von Versuch 9 erfolgte die erste Blutabnahme erst nach 48 h.

Tabelle 11

h p. appl.	48	72	96	120	144
$\bar{x} =$	4,30	4,38	2,97	3,75	3,17
$s = \bar{s}$	0,64	1,20	0,92	1,39	1,45

Noch 6 Tg. nach der einmaligen Applikation von 100 mg D/kg Kgw. lagen die Blutspiegel in jedem Fall über 1 mcg/ml.

Versuch 11

12 Nymphensittichen wurde Minocyclin in einer Dosierung von 100 mg/kg Kgw. appliziert.

Tabelle 12

h p. appl.	12	24	36
$\bar{x}$ =	20,68	20,22	18,67
$s = \bar{s}$	4,71	1,64	1,22

$\bar{x}$ = Mittelwert in mcg M/ml Blut

s = Standardabweichung

gilt f. Tab. 12 - 15

Alle Werte lagen weit über dem therapeutischen Mindestblutspiegel. Aufgrund der Erfahrungen mit OTC und CTC wurde auf eine weitere Blutentnahme verzichtet.

Versuch 12 + 13

12 Nymphensittiche wurden mit 50 mg M/kg Kgw. gespritzt.

(Vers. 12, Tab. 13).

4 Nymphensittiche mit 75 mg M/kg Kgw. (Vers. 13, Tab. 14).

Tabelle 13

h p. appl.	24	48
$\bar{x}$ =	6,60	5,60
$s = \bar{s}$	1,09	2,06

Tabelle 14

h p. appl.	24	48
$\bar{x}$ =	11,00	5,22
$s = \bar{s}$	3,37	1,75

Bei Versuch 12 und 13 lagen alle Werte deutlich über dem therapeutischen Mindestblutspiegel von 1 mcg/ml.

Versuch 14

13 Nymphensittiche wurden mit einer Dosierung von 100 mg M/kg Kgw. gespritzt. Die erste Blutentnahme erfolgte nach 48 h.

Tabelle 15

h p. appl.	48	72	96	120	144
$\bar{x} =$	7,74	4,35	3,23	2,21	0,60
$s = \bar{s}$	1,58	1,83	1,51	1,07	0,12

Noch 5 Tage nach Therapiebeginn lagen die Werte deutlich über 1 mcg/ml. Am 5.Tag sanken sie unter den therapeutischen Mindestwert.

In den Versuchen 9 - 14 sind die Standardabweichungen teilweise außerordentlich hoch. Neben einer vermutlich echten individuellen Schwankungsbreite manifestiert sich darin außerdem die Fehlerbreite, die durch die Verdünnung des hochtitrigen Blutes aufgetreten ist.

Eine Diskrepanz besteht außerdem zwischen Versuch 11 und Versuch 14. Wenn auch im Versuch 14 erst nach 48 h die erste Blutprobe entnommen wurde und im Versuch 11 die letzte nach 36 h, so erklärt dies doch nicht den scheinbaren Blutspiegelabfall zwischen den beiden Versuchen von der 36. zur 48. Std. Eine Erklärung für diese Erscheinung steht derzeit aus. Ein technischer Fehler konnte weitgehend ausgeschlossen werden, da verschiedene Verdünnungen desselben Blutes zu gleichen Werten führten und alle Tiere mit der gleichen Stammlösung behandelt wurden. Eine vergleichbare Erscheinung trat in Versuch 9 und 10 mit Doxycyclin auf.

Versuch 15

22 Nymphensittiche wurden mit Avicur (500 ppm CTC) ad libitum gefüttert. Anfangs wurde alle zwei Tage bei je 5 Tieren Blut abgenommen, später in größeren Abständen (s. Tab. 16). Die letzte Blutabnahme erfolgte 24 h nach Absetzen des Medizinalfutters.

Tabelle 16

Tg.p. appl.	2	4	6	8	10	12
$\bar{x} =$	0,14	0,16	0,22	0,29	0,16	0,19
$s = \bar{f}$	0,12	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04

Tg.p. appl.	14	16	18	20	22	24
$\bar{x} =$	0,16	0,19	0,27	0,30	0,18	0,17
$s = \bar{f}$	0,02	0,04	0,09	0,13	0,01	0,03

Tg.p. appl.	26	32	36	41	A
$\bar{x} =$	0,19	0,10	0,13	0,14	nicht ables-
$s = \bar{f}$	0,05	0,02	0,04	0,01	bar

A = 24 h nach Absetzen des Medizinalfutters

Während der gesamten Behandlungsdauer wurde kein als therapeutisch wirksam angesehener Blutspiegel gemessen. Blutspiegelschwankungen sind individuell niedrig. Die Blutspiegelschwankungen an verschiedenen Tagen dürften im wesentlichen tageszeitlich unterschiedliche Blutentnahmen repräsentieren. Eine Blutentnahme gegen Abend bringt regelmäßig höhere Blutspiegel als eine solche frühmorgens nach der Nachtpause der Futteraufnahme.

DISKUSSION:

Die standardisierte Methode von WACHENDÖRFER (1970) zur Feststellung der Tetracyclinblutspiegel hat sich gut bewährt. Die Versuchsansätze zur Erstellung der Eichkurve haben gezeigt, daß die Methode gut reproduzierbar ist. Auch die Dreifachansätze des Blutes der Versuchstiere ergaben vergleichbare Werte. Die notwendigen Verdünnungen des Blutes haben die Fehlerbreite erwartungsgemäß vergrößert, trotzdem lagen die Ergebnisse verschiedener Verdünnungen desselben Blutes innerhalb der gleichen Größenordnung.

Die Ergebnisse der Blutspiegelbestimmungen haben gezeigt, daß der Nymphensittich nicht nur bezüglich der oralen Applikation unter den Psittaciden eine Sonderstellung einnimmt, sondern daß er auch bei parenteraler Applikation von OTC und CTC nur kurzfristig bzw. überhaupt keine therapeutischen Blutspiegel erreicht. Das CTC-Depot-Präparat in mineralölicher Suspension zeigte zwar eine lang anhaltende Wirkung (96 h), es traten aber keine therapeutisch wirksamen Blutspiegel auf. Anders sahen die Verhältnisse bei der Verwendung der extrarenal ausgeschiedenen Tetracyclinderivate Minocyclin und Doxycyclin aus. Die Blutspiegel stiegen nicht nur auf Werte über 20 mcg M/ml und ca 11 mcg D/ml an, sondern diese blieben auch über 5 (M), bzw. 6 Tage (D) auf einer therapeutisch wirksamen Höhe. Eine Dosiserniedrigung bis auf 50 mg M/kg Kgw brachte auch noch Blutspiegelwerte weit über 1 mcg/ml für über 48 h, sodaß zur Therapie anderer Krankheiten als der Psittacose, bei denen eine Blutspiegeldauer von ca 3 Tagen ausreichend ist, die niedrigere Dosierung für eine einmalige Behandlung genügt. Die pharmacodynami-

schen Unterschiede zwischen Minocyclin und Doxycyclin sind deutlich. Minocyclin zeigt höhere Anfangsspiegel und eine schnellere Elimination als Doxycyclin; während Doxycyclin anfangs nur halb so hohe Blutspiegel erreicht, dann aber langsamer absinkt. Beide Präparate waren im Gegensatz zum OTC, nach dessen Applikation innerhalb von 7 Tagen 4 Tiere an Nephrose und Nierengicht starben, besser verträglich. Es trat kein einziger Todesfall auf, der direkt mit der Applikation in Verbindung zu bringen war. Auch lokal an der Injektionsstelle zeigten sich keine Nekrosen. Die hohen Blutspiegel und die bessere Verträglichkeit dürfte hauptsächlich auf den nicht renalen Ausscheidungsmechanismus von Minocyclin und Doxycyclin zurückzuführen sein (SPRING & SELENARE, 1974; DETTLI, 1968). Die Nierenclearance (p-Aminohippurat) liegt beim Vogel allgemein erheblich höher als beim Menschen (Huhn: $585 \pm 165 \text{ ml/min/m}^2$, Mensch: 72 ml/min/m^2). Dies könnte die notwendige Dosierung zur Erreichung desselben Blutspiegels der renal ausgeschiedenen Tetracycline beim Vogel erklären und den höheren Blutspiegel bei den extrarenal ausgeschiedenen. Für den langsamen Blutspiegelabfall ist die relativ kleine Eliminationskonstante bzw. die lange Halbwertszeit verantwortlich zu machen. Daß noch andere pharmacodynamische Eigenschaften eine Rolle spielen müssen, zeigen unveröffentlichte Klinikversuche. Es wurde durch orale Gaben von Doxycyclin bei Hühnerküken keine Verbesserung des Blutspiegels im Vergleich mit anderen Tetracyclinen erreicht. Dies zeigt, daß speziesspezifische Eigenschaften eine besondere Rolle spielen können (s. auch Tab. 1). Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob vergleichbare Ergebnisse auch mit anderen Psittacidenarten erreicht werden.

Die für die Versuche verwendete Nymphensittichpopulation war mit

Psittacose natürlich infiziert und teilweise klinisch erkrankt (ZEH). Die natürliche Infektion und klinische Erkrankung der Vogelpopulation kann eine Erklärung dafür bieten, daß bei der statistischen Analyse der nach parenteraler Applikation erhaltenen Blutspiegelwerte keine exakte Normalverteilung vorliegt. Es ist zu erwarten, daß die erkrankte Niere die Überwiegend renal ausgeschiedenen Tetracycline, Chlortetracyclin und Oxytetracyclin, nur verzögert eliminiert. Hieraus resultiert ein erhöhter und länger andauernder Blutspiegel. Bei den extrarenal ausgeschiedenen Tetracyclinen, Minocyclin und Doxycyclin, ist damit zu rechnen, daß die parenchymatöse Leberdegeneration der erkrankten Tiere einen Einfluß auf die Eliminationsrate hatte. Selbstverständlich manifestieren sich auch echte individuelle Differenzen der Nymphensittiche in diesen Standardabweichungen. Nach oraler Applikation und bei der Verwendung des CTC-Depot-Präparates zeigen sich dagegen nur gering Standardabweichungen. Eine voll befriedigende Erklärung dafür steht noch aus. Die niedrigen, aber über mehrere Tage gleichmäßigen Blutspiegelwerte lassen die Vermutung zu, daß die Resorptionsquote, sowohl vom Darm als auch aus dem Depot, individuell wenig unterschiedlich ist. Die erkrankten Nieren können wahrscheinlich diese niedrigen Anflutungsraten besser ausscheiden als die hohen nach parenteraler Applikation von OTC, sodaß individuelle Ausscheidungsinsuffizienzen statistisch wenig zum Tragen gekommen sind. Bei der Betrachtung der Ergebnisse von Minocyclin und Doxycyclin Versuch 9, 10, 11 und 14 fällt auf, daß bei 9 und 11 die Anfangsblutspiegel außerordentlich hoch sind (bis zur 36. Std.). Während im Versuch 10 und 14 nach 48 h die Blutspiegel auffallend niedriger sind. Eine Erklärung steht bisher aus. Methodische und experimentelle

Fehler können weitgehend ausgeschlossen werden. Während die Tiere von Versuch 9 und 11 dreimal in 12-stündigem Abstand gefangen wurden, wurde den Tieren von Versuch 10 und 14 das erste Mal nach 48 h Blut abgenommen. Ob dies einen Einfluß hat ist zweifelhaft, es ist aber der einzige Unterschied bei den genannten Versuchsgruppen.

Therapeutisch wirksame Blutspiegel können beim Nymphensittich durch 100-150 mg OTC/kg Kgw parenteral, CTC in einer Dosis von 500 ppm oral, sowie durch die parenterale Applikation eines CTC-Präparates (100-150 mg/kg Kgw) nicht erreicht werden. Weichfutter mit 5 000 ppm werden vom Nymphensittich als Futterspezialisten nur ungern und unzureichend aufgenommen (WACHENDÖRFER, 1975). Die Möglichkeit, mit einmaliger, parenteraler Applikation von Doxycyclin bzw. Minocyclin über 6 bzw. 5 Tage wirksame Blutspiegel zu erreichen und diese über die für eine Therapie notwendige Zeit durch Wiederholung aufrechtzuerhalten, eröffnet neue Möglichkeiten für die Therapie der Psittacose beim Nymphensittich.

ZUSAMMENFASSUNG:

Bei der Therapie und Prophylaxe der Psittacose stellt der Nymphensittich einen Problemvogel dar. Deshalb wurden die Tetracyclinblutspiegel mehrerer Tetracycline nach oraler und parenteraler Applikation bei dieser Vogelspezies mit folgendem Ergebnis bestimmt:

1. Die orale CTC-Verabreichung in Form des Avicur (500 ppm) resultierte in Blutspiegeln von 0,10 - 0,30 mcg/ml. Sie gelten als therapeutisch nicht ausreichend wirksam.
2. Die i.m. Applikation von OTC bei verschiedenen Verabreichungsintervallen ergab nach 12 h Blutspiegel, die in jedem Fall über 1 mcg/ml lagen, nach 24 h waren sie aber in jedem Fall wieder unter dem therapeutisch wirksamen Blutspiegel von 1 mcg/ml.
3. Die parenterale Verabreichung des CTC-Despot-Präparats mit und ohne Kombination mit Avicur und OTC i.m., resultierte in durchschnittlichen Blutspiegeln von 0,06 - 0,18 mcg/ml. Auch diese Spiegel sind therapeutisch zu niedrig.
4. Die i.m. Verabreichung von Doxycyclin (100 mg D/kg Kgw) erbrachte nach 12 h durchschnittliche Blutspiegelwerte von ca 11 mcg/ml, die 6 Tage über dem therapeutisch wirksamen Mindestwert von 1 mcg/ml lagen.
5. Die parenterale Applikation von 100 mg Minocyclin/kg Kgw brachte nach 12 h Blutspiegelhöchstwerte von 20 mcg/ml. 5 Tage lagen die Werte über der therapeutisch wirksamen Höhe von 1 mcg/ml.

SUMMARY

Regarding therapy and prophylaxis the cockatiel seems to be a problematic species. Therefore, the blood values of several tetracyclines after oral and parenteral application have been estimated in this species with results as follows:

1. The oral chlortetracycline(CTC) application in form of "Avicur" (500 ppm CTC) resulted in blood levels of 0,10 - 0,30 mcg/ml. This is regarded as not enough for therapeutic efficacy.
2. The intramuscular application of oxytetracycline(OTC) at several intervalles showed, that after 12 hours blood levels were higher than 1 mcg/ml, however, after 24 hours they were below the therapeutic level of 1 mcg/ml in each case.
3. The parenteral application of a CTC depot preparation with and without combination of "Avicur" and CTC i.m. resulted in average blood levels of 0,06 - 0,18 mcg/ml. Again, these values are too low.
4. The intramuscular application of "Doxycyclin" (100 mg/kg body weight) after 12 hours resulted in average blood levels of ca 11 mcg/ml, followed by levels higher than the 1 mcg/ml minimum value for about 6 days.
5. The parenteral application of "Minocyclin" (100 mg/kg body weight) after 12 hours showed blood level maxima of 20 mcg/ml. For 5 days the blood levels were above the therapeutic minimum level of 1 mcg/ml.

LITERATURVERZEICHNIS

ARNSTEIN, P., COHEN, D.H. und MEYER, K.F. (1964)

Medication of Pigeons with Chlortetracycline in Feed.

J. AMER. Vet. Assoc. 145, 921 - 924

ARNSTEIN, P., B. EDDIE und K.F. MEYER (1968)

Psittacosis Control by Group Chemotherapy of Infected
Parrots.

Am. J. vet. Res. 29, 2213 - 2227

ARNSTEIN, P., BUCHANAN, W.G., EDDIE, B. und MEYER, K.F. (1969)

Chlortetracycline Chemotherapy for Nectarfeeding Psittacine
Birds.

J. Amer. Vet. Med. Assoc. 154, 190 - 191

ARNSTEIN, P., MEYER, K.F. (1969)

Psittacosis and Ornithosis.

in: Diseases of Cage and Aviary Birds, ed. by: Margaret L. Petrak,
Lea and Febiger, Philadelphia, p. 384

BARANCHUK, J. (1966)

Verabreichung von Chlortetracyclin und Oxytetracyclin beim Geflügel
über das Trinkwasser bei gleichzeitiger Natriumchlorid - und
-sulfat-Gabe.

Vet. Diss. Wien

DETTLI, L. (1967)

Vibramycin Symposium

Chemotherapy 13, 100 - 102 (1968)

ERICSSON, H. (1964)

Standardization of Methods for Conducting Microbic Sensitivity Tests.
Stockholm, Schweden

ERICSSON, H. & J.C. SHERRIS (1971)

Antibiotic Sensitivity Testing

Acta Pathologica et Mikrobiologica Scandinavia

Section B, Supplement No. 217

GERLACH, H. (1967)

Zur Resistenztestung gegen Antibiotica und Sulfonamide.

Berl. Münch. tierärztl. Wschr., 80, 231 - 234

GEZELIUS & SHERRIS zit. nach

ERICSSON, H. & J.C. SHERRIS (1971)

Antibiotic Sensitivity Testing

Act. Path. Microbiol. Scand.

Section B, Supplement No. 217, S. 33

HEIN, I. (1973)

Kritische Übersicht über die von den Herstellern eingereichten
Dossiers für die Zulassung von bestimmten Antibiotica zum
nutritiven Einsatz im Hühnerfutter.

Vet. Diss. München

HIRSCHBÜCHLER, J. (1955)

Blutspiegel verschiedener Tetracycline beim Huhn.

Vet. Diss. Wien

LAI, K.W., LÜDERS H. und K.H. HINZ (1973)

Vergleichende Untersuchungen über Oxytetracyclin-Blutplasmaspiegel
bei Hühnerküken und Junghennen nach Verabreichung von Oxytetracyclin
in therapeutischer Dosierung über das Futter oder Trinkwasser.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 79, 433 - 435, 452 - 455

MARCUS, I. & REHMANN, S. (1971)

Beitrag zur Kontrolle der Chlortetracyclinbehandlung bei importierten Papageien und Sittichen durch die Blutspiegeluntersuchung.

Berl. Münch. tierärztl. Wschr., 84, 92 - 94

MEYER, K.F. (1962)

zit. nach WACHENDÖRFER (1969).

MEYER, K.F.; EDDIE, B.; RICHARDSON, J.H.; SHIPKOWITZ, N.L. and

R.F. MUIR (1958)

zit. nach WACHENDÖRFER (1969)

MOULDER, J.W. (1962)

The Biochemistry of intracellular Parasitism.

University of Chicago Press. p. 105

PETERSDORF, R.G. und FLORDE J.J. (1963)

The Usefulness of in vitro Sensitivity Tests in Antibiotic Therapy.

Ann. Rev. Med. 14, 41 - 56

PSCHYREMBEL, W. (1969)

Klinisches Wörterbuch

Walter de Gruyter & Co, S. 62

SPRING, P. und I. SELENARE (1974)

Die Elimination des Tetracyclinderivats Minocyclin bei Patienten mit normaler und mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Vortrag auf dem SCHWEIZERISCHEN INTERNISTENKONGRESS in Luzern.

WALTER & HEILMEYER (1969)

Antibiotika - Fibel

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 260 - 297

WACHENDÖRFER, G. (1969)

Zum gegenwärtigen Stand der Chemoprophylaxe der Psittacose bei Sittichen und Papageien sowie Vorschläge für die künftige Seuchenbekämpfung.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 76, 105 - 111, 153 - 157

WACHENDÖRFER, G (1970 a)

Zur Epidemiologie, Chemoprophylaxe und -therapie der Psittacose.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 77, 382

WACHENDÖRFER, G. (1970 b)

Hinweise zur Bestimmung des Chlortetracyclin-Spiegels in Blut und Geweben von Psittaciden und Futterproben sowie zur Technik der Blutentnahme.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 77, 558 - 561

WACHENDÖRFER, G. (1971)

Zur Diagnostik, Chemoprophylaxe und Therapie der Psittacose bei Sittichen und Papageien.

Prakt. Tierarzt 52, 604

WACHENDÖRFER, G. (1972)

Zur Chemoprophylaxe und -therapie der Psittacose.

Fortschr. Vet. Med. 17, 145

WACHENDÖRFER, G.¹ (1975)

Probleme der Psittacosebekämpfung

Referat anlässlich des Fachgesprächs "Geflügelkrankheiten"
in Hannover.

WACHENDÖRFER, G.; LÜTHGEN, W. und KANTOR, H. (1973)

Einsatz eines chlortetracyclinhaltigen Medizinalfutters
im Rahmen der Prophylaxe und Therapie der Psittacose.

Dtsch. Tierärztl. Wschr. 80, 173 - 196, 197 - 220

ZEH, C. (1976)

Behandlungsmethoden bei Psittacose des Nymphensittichs
(*Nymphicus hollandicus*).

Vet. Diss. München

Für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung meiner Arbeit möchte ich Frau Prof. Dr. I. Gylstorff sehr herzlich danken.

Frau Dr. H. Gerlach danke ich ganz besonders für ihre große Hilfsbereitschaft und ihren jederzeit gewährten Rat.

Allen Institutsangehörigen herzlichen Dank für die gute Zusammenarbeit.

Lebenslauf

Am 22.6.1947 wurde ich in Deggendorf, Niederbayern, geboren. Vom September 1953 bis Oktober 1956 besuchte ich in Kirchberg, Kreis Regen - hier war mein Vater als praktischer Arzt tätig - die Volksschule. Im Herbst 1956 übersiedelten wir nach Friedrichshafen. Dort besuchte ich die Volksschule, bis ich im April 1958 in das Progymnasium für Mädchen eintrat. Nach der Mittleren Reife besuchte ich das weiterführende Zeppelin - Gymnasium. Am 15.6.1967 legte ich das Abitur ab. Im Oktober 1967 belegte ich an der Universität München das Fach Tiermedizin und schloß das Studium mit dem Staatsexamen am 23. März 1973 ab.

Die vorliegende Arbeit entstand in den Jahren 1973 bis 1975.

